

Торопкина Елена Леонидовна

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО
КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и перинатологии СО РАМН, в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Агаркова Любовь Аглымовна

доктор медицинских наук,
профессор

Логвинов Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Коломиец Лариса Александровна

кандидат медицинских наук

Бухарина Ирина Юрьевна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится «_____» _____ 2010 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г.Томск, ул. Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.

Автореферат разослан «_____» _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

А.В. Герасимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время гиперандрогения занимает значительное место в спектре гормональных нарушений, приводящих к развитию осложнений гестационного процесса.

Влияние гиперандрогении на течение и исход гестационного процесса изучалось многими исследователями. Так, у женщин с гиперандрогенией описаны особенности течения беременности, исходов родов и становления лактации, проведена оценка роли гиперандрогении в генезе невынашивания беременности и развитии плацентарной недостаточности в поздние сроки гестации [Боткина Т.В., 2001; Абдурахманова Р.А., 2002; Качалина Т.С., 2004; Башмакова Н.В., Дерябина Е.Г., 2005; Несяева Е.В., 2005; Диш О.Г., 2007; Уварова Е.В., 2008].

Проведенные рядом авторов исследования показали, что гиперандрогения негативно влияет на процессы имплантации плодного яйца, способствует нарушению кровообращения в матке, склерозированию сосудов миометрия [Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б. и соавт., 2006]. В данных условиях закономерно нарушается гемодинамика в маточных артериях, что является одним из ведущих факторов в патогенезе развития плацентарной недостаточности [Макацирия А.Д., Бицадзе В.О., 2008]. Недостаточность плаценты диагностируется, как правило, в конце второго – начале третьего триместра гестации, когда терапевтические мероприятия оказываются малоэффективными [Оразмурадов А.А., Апресян С.В., 2009; Подзолкова Н.М., 2010]. Нередко плацентарную недостаточность отождествляют с синдромом задержки внутриутробного развития плода, который в действительности является конечным результатом тех сложных морфофункциональных изменений в системе мать-плацента-плод, которые происходят с момента возникновения беременности на фоне различных нарушений в системе мать-плацента-плод [Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., 2004; Винокурова Е.А., Полякова В.А., Маркина Ю.С и др., 2004; Евсеева З.П., Сагамонова К.Ю., Палиева Н.В. и соавт., 2008; Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Нестеров Ю.Н., 2008; Оразмурадов А.А., Апресян С.В., Радзинский В.Е., 2009].

Попытки ранней эхоскопической диагностики недостаточности плаценты при разных патологических состояниях у матери также предпринимались многими исследователями [Духина Т.А., 2001; Кокашвили Х.Б., 2002; Данилов А.А., 2004; Радзинский В.Е., 2009]. Однако особенности изменений фето-плацентарного комплекса при гиперандрогении в динамике первого и второго триместра гестации до настоящего момента не описаны. Нет диагностических критериев, которые могли бы четко выявлять самые ранние изменения в плаценте при гиперандрогении. Морфологические данные, характеризующие ранние этапы формирования и последующее развитие плаценты на фоне гиперандрогении в литературных источниках также отсутствуют.

Цель исследования:

Изучить ультразвуковые и гистологические изменения, возникающие в формирующемся фето-плацентарном комплексе при ГА у беременных в I и II триместрах гестации.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности формирования и развития фето-плацентарного комплекса на фоне ГА в динамике I и II триместров гестации при помощи ультразвукового исследования.
2. Изучить маточную и плодовую гемодинамику в I и II триместрах беременности при ГА.
3. Исследовать морфологию плаценты при ГА в I и II триместрах гестации.
4. Провести корреляционный анализ эхоскопических и морфологических изменений при ГА в I и II триместрах беременности.

Научная новизна. Впервые показано сочетание ультразвуковых признаков, характеризующих развитие плацентарной недостаточности при ГА: неблагоприятное предлежание плаценты, неоднородность структуры хориальной ткани, расширение краевого синуса, а также увеличение толщины плаценты, признаки преждевременного созревания плаценты, кальцинаты, наличие ретроплацентарной гематомы. Впервые у беременных с ГА выявлены ранние гемодинамические изменения, характеризующие развитие нарушений маточно- и плодово-плацентарного кровотока I степени. Впервые определены морфологические признаки развития ПН в ранние сроки беременности на фоне ГА: сочетание замедленного и преждевременного созревания плаценты, наличие кальцинатов, раннее формирование синцитио-капиллярных мембран и наличие в просвете сосудов незрелых форм эритроцитов. Установлена прямая зависимость появления патологических изменений в плаценте (избыточное отложение фибриноида, кальцинатов и тромбоза межворсинчатого пространства) от изменений маточного кровотока. На основании эхоскопических и морфологических изменений в маточно-плацентарном комплексе впервые разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие ПН у беременных с ГА в ранние сроки беременности.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. К ультразвуковым признакам ПН, развивающейся в I триместре беременности при ГА, относится сочетание аномального предлежания хориона с неоднородностью структуры хориальной ткани и с расширением краевого синуса. Во II триместре к указанным изменениям присоединяются признаки преждевременного созревания плаценты, увеличение ее толщины, кальцинаты, ретроплацентарные гематомы.
2. При ГА в ранние сроки гестации возникают гемодинамические изменения в маточных артериях, которые приводят к изолированным нарушениям маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.
3. При ГА ворсинчатый хорион формируется неравномерно: высокое содержание бессосудистых ворсин, незрелые формы эритроцитов в просвете фетальных сосудов сочетаются с ранним приближением капилляров ворсин к

синцитиальному покрову, избыточным отложением фибриноида и солей кальция, тромбозом межворсинчатого пространства.

Практическая значимость работы. Получены новые данные об эхоскопических и гистологических изменениях в формирующемся фето-плацентарном комплексе при ГА. Установлено сочетание ультразвуковых и морфологических признаков, позволяющее уже в первом триместре беременности прогнозировать ПН. Разработан алгоритм обследования беременных женщин с ГА с целью ранней диагностики признаков ПН. Подана заявка на регистрацию программы для ЭВМ «Прогноз ПН», входящий № 69-206 от 24 мая 2010 г. Получена приоритетная справка на изобретение «Способ прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных со смешанными формами гиперандрогении» - № 2010118589 (02647) от 07.05.2010 г.

Внедрение. Способ ранней диагностики ПН при ГА в I триместре беременности внедрен в практику работы лечебно-профилактических учреждений г. Томска (Родильный дом № 4; НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии СО РАМН). Результаты исследования используются в учебном процессе при чтении лекций студентам лечебного и педиатрического факультетов на кафедре акушерства и гинекологии ГОУ ВПО СибГМУ, а также врачам кафедры ФУВ ГОУ ВПО СибГМУ.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Томск, 2008); 12-й Всероссийской научно-практической конференции «Дискуссионные и нерешенные вопросы в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2008); «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (Томск, 2009); региональной научно-практической конференции «Врачебные ошибки. Теория и практика» (Северск, 2009); II региональной научно-практической конференции «Клинико-биологические проблемы охраны психического здоровья матери и ребенка» (Томск, 2009); V Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибирского федерального округа (Кемерово, 2009).

Публикации. По материалам работы опубликовано 10 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из четырех глав (введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 41 рисунком, содержит 18 таблиц и 3 графика. Библиографический список включает 309 источников, из них 267 на русском и 42 на иностранном языках.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели и решения задач данного исследования были использованы следующие методы: клинико-лабораторный, инструментальный, морфологический, статистический. Структурной основой работы явилась ультразвуковая и доплерометрическая оценка состояния фето-плацентарного комплекса у беременных со смешанными формами ГА в первом и во втором триместре и сопоставление их с морфологическими изменениями в плаценте. Данная работа проводилась с 2005 по 2009 гг на базе НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии СО РАМН.

Клинико-лабораторные исследования. На каждую беременную женщину оформляли индивидуальную карту и подписывали информированное согласие. В исследовании принимали участие беременные с повышенным уровнем андрогенов, гирсутизмом, нарушением менструальной и репродуктивной функций в анамнезе. В клиническую группу не включали женщин, у которых при обследовании были обнаружены перинатально значимые инфекции, передаваемые половым путём (хламидиоз, ЦМВИ, микоплазмоз, уреаплазмоз, генитальный герпес), а также венерические заболевания (СПИД, сифилис, гонорея, трихомониаз), экстрагенитальные заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), аутоиммунные заболевания, изосерологическая несовместимость крови матери и плода.

В соответствии с поставленными задачами были обследованы две группы беременных:

Первая группа включала 80 беременных в сроке 10-12 недель, которые распределялись на две подгруппы:

Ia, основная (n=42) – беременные женщины с установленным диагнозом гиперандрогении;

Iб, контрольная (n=38) – соматически здоровые женщины без гиперандрогении и с неосложненным течением беременности;

Вторая группа включала 52 беременных женщины в сроке 20-22 недели, которые также распределялись на две подгруппы:

IIa, основная (n=26) – беременные с установленным диагнозом гиперандрогении;

IIб, контрольная (n=26) – соматически здоровые женщины, без гиперандрогении и с неосложненным течением беременности.

При поступлении диагноз ГА выставляли на основании клинического обследования беременных, с учетом данных соматического и гинекологического статуса (гирсутизм, ожирение, нарушение менструальной и репродуктивной функций).

Оценку выраженности гирсутизма проводили по шкале Ферримана-Голлвея, по бальной системе, в 11 андрогензависимых областях, с подсчетом гирсутного числа.

При гормональном исследовании определяли уровень тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, с использованием набора реагентов «СтероидИФА-ДГЭА-сульфат» и «СтероидИФА-тестостерон-01», производимых ЗАО «Алкор-Био», г. Санкт-Петербург. Нормальные показатели ДГЭАС для беременных женщин составляли от 0,2 до 1,2 мкг/мл, тестостерона – от 0,5 до 4,3 мкг/мл. Всем беременным, находившимся под наблюдением, проводили стандартное обследование: общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование влагалищного секрета и др.

Ультразвуковая диагностика. Проводили при помощи ультразвукового аппарата, работающего в реальном масштабе времени, снабженного импульсным доплером – «Aloka-SSD 1400», с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5 МГц.

Ультразвуковое исследование в I триместре беременности включало в себя измерение копчико-теменного размера эмбриона, толщины воротникового пространства, костей носа, частоты сердечных сокращений. Для определения срока беременности по полученным результатам измерения использовали нормативы, разработанные авторским коллективом под руководством М.В. Медведева (2008). Определяли локализацию хориона, его толщину и экоструктуру, а также высоту прикрепления по отношению к области внутреннего зева.

Ультразвуковое исследование во II триместре беременности включало в себя: проведение фетометрии плода, оценку количества околоплодных вод, выявление ультразвуковых маркеров ПН, пренатальную диагностику задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП). Оценка экоструктуры плаценты включала в себя определение степени зрелости плаценты по P.Grannum (1979); установление признаков преждевременного созревания; определения ее экзогенности; толщины; изучения состояния межворсинчатого пространства с учетом локализации; выявление кальцинатов в плаценте; добавочных долек.

Допплерография. Выполняли при помощи аппарата «Aloka – SSD 1400», оснащенного импульсным доплером, с использованием фильтра – 50 Гц. При проведении доплерографического исследования определяли следующие показатели кровотока: систолодиастолическое отношение, индекс резистентности и пульсационный индекс. Расчет индексов осуществляли автоматически при помощи ультразвукового прибора.

Исследование маточно-плацентарного кровотока оценивали в обеих маточных артериях при продольном сканировании. При оценке плодово-плацентарного кровотока исследование производили в обеих артериях пуповины.

Гистологическое исследование. Для исследования децидуальной оболочки и хориальной ткани в I триместре беременности брали материал, полученный при выскабливании полости матки во время искусственного

аборта в сроке 10-12 нед гестации у вышеуказанных беременных женщин (n=80).

Абортный материал аккуратно промывали под слабой струей физиологического раствора для удаления сопутствующей крови, и более четкой визуализации тканевых компонентов: органов эмбриона, элементов ворсинчатого хориона, участков ткани эндометрия.

Материалом для морфологического исследования во II триместре служили плаценты, полученные при прерывании беременности по медицинским показаниям в сроке 20-22 нед гестации у вышеуказанных беременных женщин (n=52). При исследовании использовали методические рекомендации по стандартизации методов морфометрии плаценты [Брусиловский А.И., 1986; Милованов А.П., 1999].

Сразу после отделения определяли массу плаценты без оболочек, с культей пуповины не более 1 см. По отпечатку на миллиметровой бумаге вычисляли площадь материнской поверхности плаценты. Высчитывали плацентарно-плодовый коэффициент.

Для дальнейшего морфологического исследования через всю толщину плаценты вырезали по два образца размером $1,5 \times 0,8$ см из центральной (около пуповины), краевой (ближе к краю плаценты) и парацентральной (между ними) зон таким образом, чтобы в них обязательно входили хориальная пластинка, слой ворсинчатого хориона и материнской поверхности. Фрагменты брали вне макроскопически видимых патологических очагов.

Весь полученный материал фиксировали в 12% нейтральном формалине, жидкости Карнуа и по общепринятой методике заливали в парафин. После приготовления срезов толщиной 5-7 мкм, проводили окрашивание гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону, Шифф-йодной кислотой по J. Mc Manus [Меркулов Г.В., 1968], 1%-ным водным раствором альцианового синего (pH=1,0; 2,5) по Steedman [Лилли Р.Д., 1950].

Морфоколичественное исследование. На полученных препаратах оценивали степень зрелости децидуальных клеток (1, 2, 3, 4-ая) [Глуховец Б.И., Глуховец И.Г., 1999]. Количественную оценку структурных компонентов децидуальной и хориальной ткани проводили с помощью окулярной сетки Автандилова. Определяли следующие показатели: удельный объем (%) хориальной пластинки, базальной пластинки, межворсинчатого пространства, фибриноида, стромы ворсин, сосудов, хориального эпителия, синцитиальных почек, периферических трофобластических элементов, кальцификатов. Просмотр и фотографирование производили на световом микроскопе «МБИ-6», с использованием цифровой фотокамеры OLYMPUS C-310 ZOOM.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи прикладных программных пакетов STATISTICA 6.0. FOR WINDOWS с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке

статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Для проверки достоверности различия между качественными данными использовался точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для получения информации о тесноте связи между ультразвуковыми и морфологическими параметрами производили подсчет ранговой корреляции Спирмена. Построение математической модели проводилось на основе линейного дискриминантного анализа – логистической регрессии (метода многомерной статистики). Результаты количественного анализа изображали в виде графиков и таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая и ультразвуковая характеристика беременных в I триместре беременности

Средний возраст исследуемых пациенток статистически значимо не различался и составил в основной группе $26,19 \pm 6,13$ лет, в контрольной $25,17 \pm 4,36$. Средний возраст менархе составил в основной группе $15,38 \pm 0,54$ года, в контрольной – $13,56 \pm 0,78$ ($p=0,031$), что подтверждает более позднее начало менструальной функции у женщин с ГА, чем в общей популяции [Боткина Т.В., 2001; Дуринян Э.Р., Байбарина Г.В., 2002; Дедов И.И., 2003].

По паритету сравниваемые группы не имели значимых отличий. Первобеременными в основной группе были 5 (11,9%), в группе здоровых – 6 (15,8%) женщин ($p=0,930$). Количество родов и абортов в сравниваемых группах статистически значимо не отличалось. Роды имели 28 (66,7%) женщин основной и 12 (31,6%) контрольной группы; аборты 33 (78,6%) и 12 (68,4%), соответственно. Потери беременности до 22 нед были у 12 (28,6%) пациенток Ia группы: из них у 8 (19,1%) – по одной и у 4 (11,9%) – по две и более беременностей. В контрольной группе неблагоприятное завершение предыдущих беременностей отмечено у 1 (2,6%) женщины.

У исследованных пациенток отмечались различные частота и структура нарушений менструального цикла. Анализ полученных данных показал, что у пациенток с ГА встречаются следующие нарушения менструального цикла: олигоменорея – 4 (11,9%), опсоменорея – 10 (23,8%), метроррагия – 2 (4,8%). Нарушения менструального цикла отсутствовали в 23 (54,8%) случаях. Все показатели были статистически значимо выше таковых у женщин с нормальным уровнем андрогенов, у 32 (84,2%) из которых нарушения отсутствовали, олигоменорея встречалась в 2 (5,3%), опсоменорея – в 3 (7,9%), метроррагия – в 1 (2,6%) случаях. По структуре и частоте перенесенных гинекологических заболеваний (эрозия шейки матки, хронический аднексит, миома матки, внутренний эндометриоз и т.д.) различий между группами сравнения не выявлено. По социальному составу, уровню образования, сопутствующей экстрагенитальной патологии и частоте вредных привычек сравниваемые группы были идентичны.

Из анамнеза выяснено, что настоящая беременность у большинства обследованных женщин протекала с осложнениями. Клинически угроза

прерывания беременности определялась у 26 (61,9%) женщин с ГА, а в контрольной группе – у 5 (13,2%). При этом данное осложнение сопровождалось кровянистыми выделениями в 6 (14,3%) случаях в основной группе, в контрольной – в 1 (2,6%).

Одним из клинических маркеров ГА является гирсутизм, оценка выраженности которого проводилась по шкале Ферримана-Голлвея (1961). Подсчет «гирсутного числа» определил, что оно статистически значимо выше в основной группе – $21,5 \pm 5,89$, по сравнению с таковым в контрольной – $11,8 \pm 3,48$. Определение уровня андрогенов в группах сравнения показало более высокие уровни ДГЭАС и тестостерона в группе беременных с ГА ($p < 0,001$).

Эхографически локализация хориона при ГА по передней или задней стенке не выявило статистически значимых различий между группами. В то же время, полное предлежание хориона обнаружено только в группе беременных с ГА, где оно наблюдалось у 8 (19%) женщин. Боковое предлежание хориона наблюдалось в основной группе у 17 (40,5%), в контрольной – у 2 (5,3%), краевое – у 9 (21,4%) и 5 (13,2%), соответственно. Данные типы прикрепления считаются неблагоприятными в отношении кровоснабжения развивающейся плаценты и являются предпосылкой к развитию ПН [Демченко Е.Ю., 1996; Медведев М.В., 2005].

Неоднородность структуры хориальной ткани, которая у беременных с ГА характеризовалась диффузным чередованием гиперэхогенных и гипоэхогенных участков с нечеткими и неровными контурами, расположенными ближе к хориальной мембране, встречалась у 20 (47,6%) пациенток, что статистически значимо отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе – 2 (5,3%). Согласно данным некоторых авторов, наличие в паренхиме плаценты гипоэхогенных структур отражает нарушение степени ее кровенаполнения; гиперэхогенные же структуры характеризуют темп гистогенеза и степень дифференцировки стромы хориальных ворсин (увеличения их числа, плотности расположения и уменьшения диаметра ворсин) [Чехонацкая М.Л., 1989; Милованов А.П. и соавт., 1990; 1999]. Закономерности изменений эхогенности плацентарной паренхимы связывают также с развитием компенсаторно-приспособительных механизмов при нарушении процессов созревания (структуризации) плаценты, что является одним из диагностических признаков формирующейся плацентарной недостаточности [Калашникова Е.П., Александрова З.Д., Репина М.А., 1991; Медведев М.В., 2003].

Расширение краевого синуса более 7 мм наблюдалось у 7 (16,7%) беременных в основной группе, и у 1 (2,7%) в контрольной. По мнению разных авторов, расширение краевого синуса свидетельствует о нарушении оттока крови из межворсинчатого пространства и сопровождается нарушениями гемостаза, возникновением очагов интервиллезного тромбоза [Зыкин Б.И., 1990; Анастасьева В.Г., 1998; Медведев М.В., 2005].

Эхоскопическое измерение толщины плаценты статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявило, показатели соответствовали нормативам для данного срока гестации.

Согласно данным доплерометрического исследования, у беременных с ГА отмечалось статистически значимое увеличение показателей индексов периферического сосудистого сопротивления как на стороне плацентации, так и на противоположной стороне, по сравнению с таковыми у здоровых женщин (табл. 1).

Таблица 1

Индексы сосудистого сопротивления в маточных артериях в I триместре беременности у женщин с ГА, (M±б)

Показатели состояния кровотока	Ia группа (n=42)	Iб группа (n=38)
Индекс резистентности	0,76±0,27*	0,64±0,16
Пульсационный индекс	2,08±0,59*	1,38±0,35
Систолю-диастолическое отношение	4,24±1,33*	2,66±0,54

Примечание: Здесь и далее * обозначены статистически значимые отличия между показателями основной и контрольной группой (p<0,05).

Так, средние показатели состояния кровотока в бассейне маточных артерий у беременных с нарушениями стероидогенеза значительно превышали таковые у женщин контрольной группы, однако соответствовали верхней границе нормы. Указанные изменения, по нашему мнению, характеризовали высокую гемодинамическую напряженность в системе маточных артерий при ГА. В то же время у 13 (30,9%) женщин основной группы регистрировались нарушения маточно-плацентарного кровотока IA степени (в контрольной группе – 3 (8,3%)).

Высокий уровень сосудистого сопротивления в маточных артериях способствует недостаточному притоку материнской крови в межворсинчатое пространство, и является одним из главных факторов в патогенезе плацентарной недостаточности [Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986; Сидорова И.С., 2000; Шальнев В.В., 2001; Ульянова И.О., 2002; Zaidi J., Campbell S., Pittrof R. et al., 1995; Aleem F.A., Predanic M., 1996]. Большинство авторов придерживается мнения, что нарушение гемодинамики на уровне маточных артерий обусловлено неполной гестационной перестройкой маточно-плацентарных сосудов, связанной с отсутствием или нарушением инвазии трофобласта [Побединский Н.М., Волощук И.Н., Ляшко Е.С. и соавт., 1999; Кравчук Н.В., 2000; Проценко Е.В., Зимина С.И., Посисеева Л.В. и соавт., 2005; Поздняков И.М., Юкляева Н.В., Гуляева Л.Ф. и соавт., 2008; Kitzmuller J.I. et al., 1981].

Морфологическая характеристика фето-плацентарного комплекса в I триместре беременности

При морфологическом исследовании в обеих группах отмечалась соответствующая сроку гестационная перестройка спиралевидных артерий. При этом большинство сосудов, расположенных в d. basalis, имели широкий просвет, стенки их были представлены фибриноидом и эндотелиальными клетками, в просвете содержалось большое количество форменных элементов крови. Наличие незрелых децидуальных клеток отмечалось лишь в плацентах женщин с ГА, что могло свидетельствовать о недостаточном питании инвазивного трофобласта в начальном периоде плацентации.

Основную массу ворсинчатого дерева плаценты составили мезенхимальные и незрелые промежуточные ворсины, содержание которых было примерно одинаковым и не отличалось между группами. Данный тип ворсинок характеризовался рыхлой стромой, представленной в основном фибробластами и крупными клетками Кащенко-Гоффауэра, двухслойным эпителиальным покровом, состоящим из синцитио- и цитотрофобласта. Однако в группе с ГА нами было отмечено наличие ворсинок с дефектами покровного эпителия, поврежденные участки которого замещались фибриноидом. В ствольных ворсинах наблюдалось более компактное расположение фибробластов; формирующиеся пучки коллагеновых волокон окружали фетальные сосуды. Процентное содержание таких ворсин в группе с ГА составило $18,6 \pm 2,7\%$ (контроль – $14,7 \pm 1,1\%$, $p < 0,05$). В основной группе выявлялись также вторичные (бессосудистые) ворсины в $7,5 \pm 1,3\%$, доля которых в контрольной группе была значимо ниже (рис. 1).

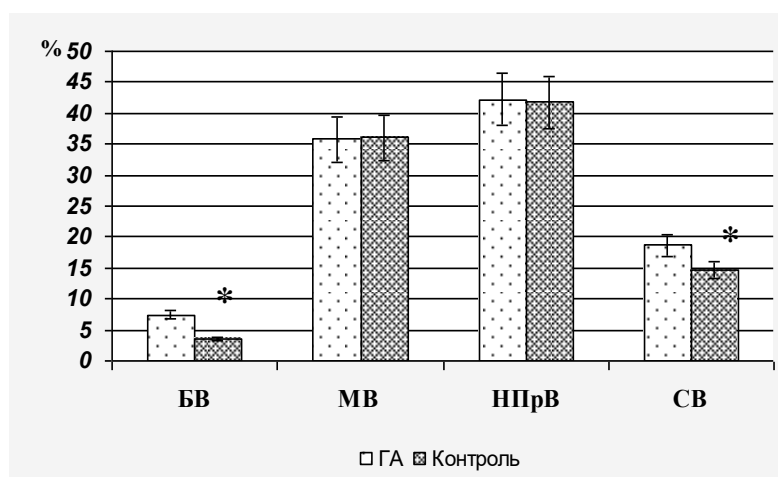


Рис. 1. Процентное содержание ворсин хориона в плаценте в 10-12 нед гестации (БВ – бессосудистые ворсины, МВ – мезенхимальные ворсины, НПрВ – незрелые промежуточные, СВ – ствольные ворсины).

Примечание: *здесь и далее обозначены статистически достоверные отличия при сравнении показателей основной и контрольной групп ($p < 0,05$).

Количественная оценка удельного объема различных структурных компонентов формирующейся плаценты показала следующие отличия между сравниваемыми группами (табл. 2).

Удельный объем структурных элементов плаценты в I триместре беременности, (M±б) %

Структурные элементы плаценты	Ia группа ГА	Iб группа Контроль
Межворсинчатое пространство	41,4±0,7	43,7±1,8
Фибриноид МВП	3,3±0,3*	2,2±0,5*
Строма ворсин	36,5±0,7	34,6±1,9
Эпителий ворсин	13,7±0,4	13,9±0,9
Синцитиальные почки	1,5±0,3*	2,2±0,3*
Периферические трофобластические элементы	3,2±0,4	3,3±0,8
Кальцинаты	0,4±0,1*	0,1±0,1*

Согласно полученным данным, основной объем формирующейся плаценты был представлен ворсинами хориона и межворсинчатым пространством, причем достоверной разницы между показателями основной и контрольной группы не выявлялось. Кроме того, в основной группе отмечалось значимое снижение удельного объема синцитиальных почек, характеризующих пролиферативную способность синцитиотрофобласта и рост ворсинчатого дерева. При статистическом анализе выявлена обратная корреляционная зависимость пролиферации эпителия ворсин от уровня стероидных гормонов в крови беременной женщины ($r=-0,28$; $p=0,031$).

Отложение солей кальция значимо чаще отмечалось на фоне нарушений стероидогенеза и прямо зависело от показателей кровотока в сосудах на стороне плацентации ($r=0,32$; $p=0,013$). Наличие кальцинатов в плаценте в первом триместре беременности является проявлением патологии и указывает на имеющиеся дистрофические нарушения вследствие недостаточного питания плаценты [Брусиловский А.П., 1986; Милованов А.П., 1999; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2005].

При подсчете удельного объема сосудов плаценты отмечалось их некоторое преобладание в основной группе – $10,5\pm 1,7\%$, по сравнению с таковым контрольной группе – $8,5\pm 2,3\%$ ($p>0,05$), что может быть признаком компенсаторных изменений. При этом в группе с ГА отмечалось близкое расположение капилляров к базальной мембране хориального эпителия, а также смещение более крупных сосудов к периферии ворсин. В просвете фетальных сосудов, наряду с эритроцитами, содержались и эритробласты, что указывало на отставание эмбрионального кроветворения от гестационной нормы. Поскольку было показано, что первые типичные (безъядерные) эритроциты появляются в просвете фетальных капилляров на 7-й нед гестации, на 8-й нед соотношение эритробластов и эритроцитов составляет 50/50, на 9-10-й нед и далее определяются только зрелые эритроциты [Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Милованов А.П. и соавт., 2005].

Таким образом, при формировании фето-плацентарного комплекса на фоне ГА в I триместре беременности морфологически были выявлены следующие отличия от гестационной нормы: нарушение гестационной перестройки стромы эндометрия (наличие незрелых децидуальных клеток, незаконченная инвазия цитотрофобласта), диссоциированное развитие котиледонов, отложение солей кальция в межворсинчатом пространстве, раннее приближение фетальных сосудов к покровному эпителию ворсин, наличие в просвете ворсинковых сосудов незрелых форм эритроцитов. Данные изменения в группе беременных с ГА наблюдались у 21 (50%) пациентки, в контрольной – у 3 (7,9%).

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость между неблагоприятным предлежанием плаценты и повышением показателей кровотока ($r=0,38$; $p=0,003$). Отложения фибриноида и солей кальция в межворсинчатом пространстве давали ультразвуковую картину неоднородности плаценты ($r=0,41$; $p=0,004$).

Клиническая и ультразвуковая характеристика беременных во II триместре беременности

Клинические данные обследованных женщин (возраст, наступление менархе) были аналогичными полученным в первом триместре беременности. Акушерско-гинекологический анамнез у женщин основной группы чаще был отягощен различными нарушениями менструальной функции (олигоменорея, опсоменорея), предшествующими абортами, самопроизвольными выкидышами и неразвивающимися беременностями. Настоящая беременность у большинства обследованных женщин протекала с угрозой прерывания у 16 (61,6%) женщин с ГА и у 4 (15,4%) в контрольной группе), нередко сопровождаясь кровянистыми выделениями. Полученные результаты согласовывались с литературными данными, свидетельствующими о негативном влиянии указанной патологии на репродуктивную функцию женщин и течение гестационного процесса [Боткина Т.В., 2001; Башмакова Н.В., Дерябина Е.Г., 2005; Диш О.Г., 2007; Оразмурадов А.А., Апресян С.В., Радзинский В.Е., 2009; Breckwoldt M., 1992; Escobar-Morreale H.F., Serrano-Gotarredona J., Garcia-Robles R., 1997].

При ультразвуковом исследовании фетометрические показатели у всех обследованных соответствовали нормативам для данного срока гестации.

Определение локализации плаценты по отношению к стенкам матки выявило одинаково частое ее расположение по правой и левой боковым поверхностям, как в основной, так и в контрольной группе по 11 (42,3%) случаев. Затруднения в определении локализации плаценты наблюдаемое в случаях ее полного предлежания к внутреннему зеву, отмечалось у 4 (15,4%) женщин. Расположение плаценты по отношению к внутреннему зеву в основной группе распределялись следующим образом: боковое – 6 (23,1%), краевое – 5 (19,2%), что превышало показатели контрольной группы, где боковое предлежание встречалось у 2 (7,7%; $p=0,045$), краевое – у 3 (11,6%;

$p=0,114$) пациенток. Низкая плацентация наблюдалась у 5 (19,2%) беременных с ГА и у 4 (15,4%) здоровых женщин. Указанные виды расположения плаценты являются одной из предпосылок к развитию плацентарной недостаточности [Говорка Э., 1970; Анастасьева В.Г., 1998; Медведев М.В., 1999; Милованов А.П., 1999; Глуховец Б.И. Глуховец Н.Г., 2002; Filipov E., Khadzhiev A., Novachkov V. et al., 1990].

Увеличение толщины плаценты относительно гестационной нормы наблюдалось у 10 (38,5%) беременных с нарушениями стероидогенеза, что значительно отличалось от показателей в контрольной группе – 4 (15,4%). Согласно данным литературы, в большинстве случаев утолщение плаценты обусловлено ангиоматозом средних и терминальных ворсин, являясь своеобразной компенсаторной реакцией в ответ на развитие хронической гипоксии [Медведев М.В., 2003]. Очевидно, что в сложившихся условиях плацента работала с повышенной нагрузкой для поддержания адекватного транспорта кислорода и обменных процессов.

Структура плаценты на фоне ГА характеризовалась неоднородностью у 14 (53,9%) пациенток, что значительно реже встречалось в эхоскопической картине здоровых женщин – 6 (23,1%). При этом у 12 (46,2%) женщин основной группы в структуре плацентарной ткани визуализировались кальцинаты, наличие последних у здоровых пациенток наблюдалось значительно реже 4 (15,4%; $p=0,034$). Выявленный признак у женщин с нарушениями стероидогенеза также является неблагоприятным, указывая на несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку и наличие ПН [Калашникова Е.П., Александрова З.Д., Репина М.А., 1991; Анастасьева В.Г., 1998; Медведев М.В., 2003; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2007]. При гистологическом исследовании таких плацент нами было установлено несоответствие строения ворсинчатого дерева плаценты сроку беременности, избыточное отложение фибриноида и кальцинов, что согласуется с данными, полученными другими авторами [Чехонацкая М.Л., 1989; Милованов А.П., 1999].

В отличие от здоровых пациенток, в эхоскопической картине у женщин, беременность которых протекала на фоне гормональных нарушений присутствовали дополнительные доли плаценты – в 6 (23,1%), ретроплацентарная гематома – в 3 (11,6%) случаях. У 6 (23,1%) беременных отмечалось расширение краевого синуса, у 12 (46,2%) – повышенный тонус матки (в контрольной группе, соответственно, у 5 (19,2%) и 10 (38,5%); $p<0,5$). При ультразвуковой оценке степени зрелости плаценты, соответствие гестационному сроку наблюдалось у 4 (15,4%) здоровых женщин, тогда, как у пациенток с ГА в 12 (46,2%) случаях отмечались признаки преждевременного созревания.

Истмико-цервикальная недостаточность определялась у 11 (42,3%) беременных с ГА. Выявленные ультразвуковые признаки у беременных основной группы, с одной стороны, могли быть обусловлены гиперандрогенным фоном, с другой – способствовать развитию и прогрессированию ПН, что также не противоречит литературным данным

[Анастасьева В.Г., 1998; Ляшко Е.С., Сонич М.Г., Тимофеев С.А., 2000; Сидельникова В.М., 2002].

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока выявило следующие тенденции (табл. 3). В группе пациенток с ГА индексы периферического сосудистого сопротивления характеризовались более высокими значениями, по сравнению с таковыми в группе контроля.

Несмотря на соответствие полученных данных нормативам для указанного срока гестации, у 13 (50%) беременных основной группы (в группе контроля – у 8 (30,8%)) показатели кривых скоростей кровотока значительно превышали норму, что соответствовало нарушениям маточно-плацентарного кровотока IA степени.

Наличие выявленных изменений указывало на сохранение достаточно высокого сосудистого сопротивления в них, что могло быть обусловлено неполной инвазией цитотрофобласта в миометриальные сегменты спиральных артерий [Кравчук Н.В., 1999; Побединский Н.М., 1999; Е.В. Проценко, Зимина С.И., 2005; Поздняков И.М., Юкляева Н.В., Гуляева Л.Ф. и соавт., 2008; Kitzmuller J.I. et al., 1981].

Таблица 3

**Показатели кровотока в маточных артериях
во II триместре беременности, (M±б)**

Показатели состояния кровотока	Па группа ГА (n=26)	Пб группа Контроль (n=26)
Индекс резистентности	0,67±0,10	0,61±0,11
Пульсационный индекс	1,53±0,42	1,14±0,38
Систолю-диастолическое отношение	3,15±1,04	2,54±0,97

Оценка кровотока в артериях пуповины также не выявила значимых отличий от контрольной группы, однако, как и в маточных артериях, отмечалась тенденция к более высоким значениям сосудистого сопротивления при ГА (табл. 4). При этом у 4 (15,4 %) женщин основной группы и у 1 (3,9%) здоровой беременной наблюдались нарушения фето-плацентарного кровотока IB степени.

Таблица 4

**Показатели кровотока в артериях пуповины
во II триместре беременности (M±б)**

Показатели состояния кровотока	Па группа (n=26)	Пб группа (n=26)
Индекс резистентности	0,74±0,23	0,71±0,52
Пульсационный индекс	1,37±0,67	1,29±0,77
Систолю-диастолическое отношение	3,79±1,34	3,48±1,03

Морфологическая характеристика фето-плацентарного комплекса во II триместре беременности

При подсчете плацентарно-плодового коэффициента, было отмечено его значимое увеличение в группе с ГА ($0,42 \pm 0,20$), по сравнению с таковым в контрольной группе ($0,36 \pm 0,10$; $p < 0,05$), при этом масса плаценты соответствовала нормативам для данного срока гестации, что при нормальных органометрических показателях плаценты указывает на гипотрофию плода.

Гистологическое строение плацент в обеих группах в целом соответствовало сроку беременности. Базальная пластинка была представлена соединительной тканью со скоплениями децидуальных клеток, лежащих чаще в виде отдельных островков. Спиральные артерии отличались изменениями, характерными для второй волны цитотрофобластической инвазии: стенки их лишались мышечно-эластических и компонентов, замещаясь фибриноидом. Хориальная пластина была покрыта одним слоем синцитиотрофобласта и фибриноидом. Основу ее составляли беспорядочно расположенные утолщенные коллагеновые волокна, среди которых располагались крупные артериальные и венозные сосуды. Межворсинчатое пространство содержало материнскую кровь, периферические трофобластические элементы, фибриноид. В краевых зонах отдельных плацент основной группы отмечались группы ворсинок, окруженных фибрином, нередко с отложениями солей кальция, а также очаги тромбоза. Ворсинчатое дерево плаценты в 20-22 нед беременности в исследуемых группах содержало все виды ворсин, однако их распределение в основной группе значимо отличалось от такового в контрольной и свидетельствовало о диссоциированном развитии котиледонов (рис. 2).

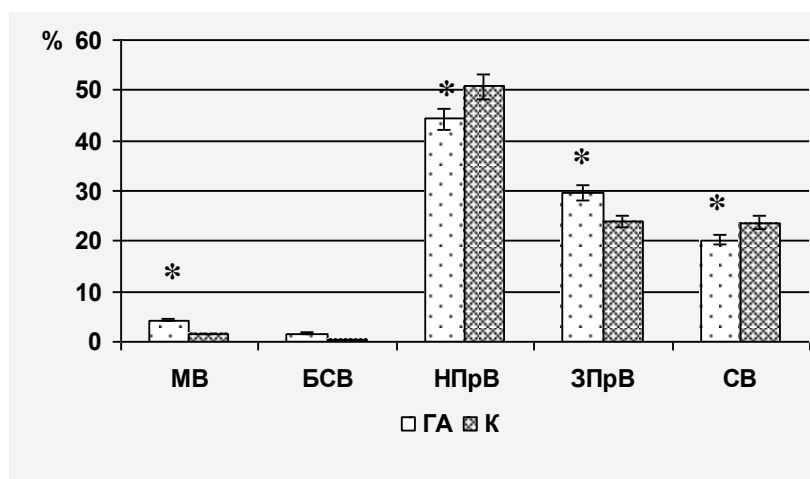


Рис. 2. Процентное содержание ворсин хориона во II триместре в плацентах у женщин с ГА и здоровых беременных (МВ – мезенхимальные ворсины, БСВ – бессосудистые ворсины, НПрВ – незрелые промежуточные ворсины, ЗПрВ – зрелые промежуточные ворсины, СВ – стволые ворсины).

Так, при ГА преобладающим типом ворсин являлись незрелые промежуточные, содержание которых составило $44,3 \pm 4,8\%$ (в контроле – $50,8 \pm 3,6\%$). На долю зрелых промежуточных ворсин в основной группе приходилось $29,6 \pm 5,4\%$, створовых – $20,2 \pm 3,9\%$, мезенхимальных – $4,2 \pm 1,4\%$, бессосудистых – $1,7 \pm 0,1\%$ (в контроле, соответственно, $23,9 \pm 5,6\%$; $23,7 \pm 6,9\%$; $1,6 \pm 0,4\%$; $1,6 \pm 0,3\%$).

В плацентах основной группы обращало на себя внимание максимальное приближение капилляров к синцитиальному эпителию в некоторых терминальных ворсинках, что указывало на формирование синцитио-капиллярных мембран. Фетальные сосуды в таких ворсинах характеризовались тесным расположением, значительно расширенным просветом, выполненным зрелыми эритроцитами. Данная картина характерна для компенсаторного ангиоматоза ворсин, возникающего при ПН. Эпителиальный покров ворсинок хориона на значительном протяжении истончался, на поверхности отдельных ворсин отмечались синцитиальные почки, появление которых характерно как для активно растущей плаценты, так и для компенсаторных процессов, протекающих в ней.

Количественное распределение структурных элементов в разных зонах плаценты основной и контрольной групп отражено в таблице 5.

Таблица 5

Удельный объем различных компонентов, содержащихся в межворсинчатом пространстве плаценты, ($M \pm m$) %

Структуры	Па группа ГА			Пб группа Контроль		
	Ц	П	К	Ц	П	К
Базальная пластина	$4,77 \pm 1,01$	$4,54 \pm 0,54$	$4,46 \pm 0,80$	$4,76 \pm 0,66^2$	$4,65 \pm 0,38^3$	$4,38 \pm 1,66^{2,3}$
Хориальная пластина	$8,50 \pm 1,19^{*1}$	$7,38 \pm 0,39^{*1}$	$7,38 \pm 0,69^*$	$5,35 \pm 0,61^{*2}$	$5,31 \pm 0,50^{*3}$	$5,23 \pm 1,78^{*2,3}$
Строма ворсин	$20,81 \pm 1,02^1$	$25,12 \pm 2,04^1$	$19,27 \pm 2,34^*$	$24,62 \pm 1,75$	$28,77 \pm 1,90$	$23,77 \pm 2,72^*$
Сосуды ворсин	$8,73 \pm 0,38^{1,2}$	$10,12 \pm 0,39^{*1,3}$	$7,27 \pm 0,39^{*2,3}$	$8,69 \pm 0,44^{1,2}$	$11,35 \pm 0,65^{*1}$	$11,31 \pm 0,60^{*2}$
Эпителий ворсин	$14,92 \pm 0,53$	$16,12 \pm 0,48^3$	$13,88 \pm 0,77^{*3}$	$14,31 \pm 0,56^2$	$15,50 \pm 1,11$	$17,62 \pm 0,83^{*2}$
Синцитиальные почки	$2,92 \pm 0,21$	$3,19 \pm 0,51$	$2,77 \pm 0,42$	$2,88 \pm 0,42$	$3,08 \pm 0,32$	$3,81 \pm 0,49$
МВП	$29,54 \pm 1,29^{1,2}$	$24,42 \pm 1,52^1$	$20,88 \pm 2,05^2$	$33,81 \pm 1,05^{1,2}$	$24,88 \pm 1,53^1$	$24,46 \pm 2,07^2$
Фибриноид	$7,27 \pm 1,93^2$	$6,69 \pm 1,30^{*3}$	$9,42 \pm 0,83^{*2,3}$	$4,27 \pm 0,76^2$	$3,88 \pm 0,98^{*3}$	$6,42 \pm 0,78^{*2,3}$
ПТЭ	$1,62 \pm 0,31$	$1,38 \pm 0,33^3$	$3,31 \pm 0,72^3$	$1,31 \pm 0,23$	$2,58 \pm 0,54$	$2,77 \pm 0,63$
Кальцинаты	$0,92 \pm 0,46^*$	$1,04 \pm 0,50^*$	$1,58 \pm 0,68^*$	$0,00 \pm 0,00^*$	$0,00 \pm 0,00^*$	$0,23 \pm 0,17^*$
Очаги тромбоза	$0,00 \pm 0,00^2$	$0,00 \pm 0,00^3$	$9,77 \pm 2,75^{*2,3}$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00^*$

Примечание: * – статистически значимые отличия между основной и контрольной группами; ¹ – между центральной (Ц) и парацентральной (П), ² – центральной и краевой (К), ³ – парацентральной и краевой зонами плаценты (при $p < 0,05$); МВП – межворсинчатое пространство, ПТЭ – периферические трофобластические элементы.

Из таблицы видно, что удельный объем хориальной пластины в плацентах женщин с ГА в полтора раза превышал таковой в контроле ($p < 0,05$). Подсчет удельных объемов стромы и сосудов ворсин хориона выявил их преобладание в плацентах контрольной группы, по сравнению с таковыми в группе с ГА, что указывает на замедленное созревание плацент при нарушениях стероидогенеза. Содержание фетальных сосудов в контроле одинаково распределилось в парацентральной и краевой зонах, где давление материнской крови наименьшее, а газообмен более активный. В основной группе сосудистый компонент преобладал в парацентральной зоне, тогда как в краевой его удельный объем был наименьшим.

Показатели удельного объема эпителия ворсин и синцитиальных почек в контрольной группе отражали пролиферацию ворсинчатого дерева, которая возрастала от центра к периферии плацентарного диска. В основной же группе, как эпителиальный покров ворсин, так и синцитиальные выросты эпителия преобладали в парацентральной зоне плаценты, указывая на нарушения в формировании ворсинчатого дерева. Установленные изменения можно отнести к компенсаторным реакциям, направленными на поддержание адекватного материнско-плодного газообмена. Доля межворсинчатого пространства в плацентах основной группы была снижена, по сравнению с таковой в контроле. При этом содержание фибриноида в 1,5-2 раза превышало показатели контрольной группы, и было максимальным в краевой зоне плаценты, где также наблюдался наибольший удельный объем периферических трофобластических элементов и кальцинатов. Очаги тромбоза встречались лишь в краевой зоне в плацентах с ГА. Отмеченные изменения возникали из-за нарушений кровотока в межворсинчатом пространстве, приводили к избыточному отложению фибриноида и кальцинатов в плацентарной ткани.

При корреляционном анализе была выявлена прямая зависимость между неблагоприятным предлежанием плаценты и появлением в ней кальцинатов ($r=0,32$; $p=0,020$). Прямая зависимость отмечалась также между повышенными значениями кривых скоростей кровотока и появлением кальцинатов ($r=0,43$; $p=0,002$), значительным удельным весом фибриноида ($r=0,32$; $p=0,02$) и наличием тромбоза межворсинчатого пространства ($r=0,34$; $p=0,015$).

Таким образом, при ультразвуковом исследовании женщин с ГА во II триместре беременности наиболее часто встречались неблагоприятные виды предлежания, низкая плацентация, неоднородная структура плаценты, ее преждевременное созревание с наличием кальцинатов, расширение краевого синуса, наличие дополнительных долей плаценты, ретроплацентарная гематома, признаки истмико-цервикальной недостаточности. Допплерометрическое исследование выявило нарушения маточно-плацентарной и плацентарно-плодовой гемодинамики IA и IB степени. Выявленные эхографические изменения в плаценте, как правило, сопровождались изменениями в гистологической картине, которые проявлялись отклонениями в формировании ворсинчатого дерева: диссоциированным развитием ворсин, преобладанием синцитиальных

выростов эпителия, периферических трофобластических элементов и фетальных сосудов в парацентральной зоне плаценты, избыточным отложением фибриноида, наличием кальцинатов. Указанные признаки коррелировали с гирсутным числом, а также изменениями, полученными при эхоскопическом и доплерометрическом исследованиях.

С учетом выявленных изменений, развивающихся в маточно-плацентарной области в 10-12 нед беременности на фоне ГА нами была разработана математическая модель, с помощью которой пренатально, используя качественные и количественные показатели, можно дать заключение о наличии морфологических признаков развития ПН. К качественным показателям относили следующие ультразвуковые признаки и их сочетание: локализация хориона, аномалии предлежания хориона, неоднородная структура, расширение краевого синуса, расширение межворсинчатого пространства. К количественным показателям относили подсчет гирсутного числа, ДГАЭС (от 0,2 мкг/мл), тестостерон (от 0,5 мкг/мл), доплерометрические показатели (численные значения индекса резистентности, пульсационного индекса, систоло-диастолического отношения в правой и левой маточных артериях).

Для построения решающих правил использовался метод многомерной статистики логистическая регрессия. Пациентки были разделены на классы объектов обладающими наборами признаков (качественных и количественных). Весовой коэффициент считался значимым на уровне $p < 0,05$.

$$f = \sum_i^{1..7} A_i + \sum_j^{1..9} (B_j * X_j) + A_0$$

$P = \frac{e^f}{1 + e^f}$ – вероятность, что у пациентки признак «кальцинаты» = 1 (отсутствуют); вероятность, что у пациентки признак «диссоциированное развитие ворсин» = 1 (отсутствует); вероятность, что у пациентки признак «пролиферация трофобласта» = 4 (выражен хорошо); $\bar{P} = 1 - P$ – вероятность, что у пациентки признак «кальцинаты» = 2 (присутствуют); вероятность, что у пациентки признак «диссоциированное развитие ворсин» = 2 (присутствует); вероятность, что у пациентки признак «пролиферация трофобласта» = 3 (выражен слабо).

Специфичность метода составила 95,4%, чувствительность – 71,2%, процент правильного распознавания – 91,9%. Данные модели обладают сравнительно высокой специфичностью, что позволяет использовать их в качестве решающих правил для определения здоровых пациенток, либо как тест второго этапа после высоко чувствительной методики.

Таким образом, выявленные эхоскопические и доплерометрические признаки, указывающие на нарушения гемодинамики в маточных артериях, свидетельствуют о появлении структурных изменений в формирующейся плаценте, и развитии ПН.

ВЫВОДЫ

1. В первом триместре беременности у женщин с гиперандрогенией наиболее часто определяется сочетание следующих ультразвуковых признаков, характеризующих плацентарную недостаточность: неблагоприятное предлежание плаценты (центральное и боковое), неоднородность структуры хориальной ткани, расширение краевого синуса более 7 мм. Во втором триместре беременности присоединяются увеличение толщины плаценты, кальцинаты, признаки преждевременного созревания и ретроплацентарная гематома.

2. У 30,9% женщин с нарушениями стероидогенеза в первом триместре беременности развиваются нарушения маточно-плацентарного кровотока IA степени. Во втором триместре нарушения маточно-плацентарного кровотока IA степени наблюдаются у 50,0% беременных, нарушения плодово-плацентарного кровотока IB степени – у 15,4 %.

3. У беременных с гиперандрогенией в первом триместре гестации при гистологическом исследовании наблюдаются признаки диссоциированного развития ворсинчатого хориона (высокое содержание бессосудистых ворсин, незрелые формы эритроцитов в просвете фетальных сосудов, раннее приближение капилляров ворсин к синцитиальному покрову), во втором триместре – отставание строения плаценты от гестационного срока и патологические изменения в ней (очаговый тромбоз межворсинчатого пространства, избыточное отложение фибриноида, солей кальция).

4. Выявлены корреляционные связи между эхоскопическими и морфологическими признаками при гиперандрогении: появление кальцинатов, избыточное отложение фибриноида, наличие очагов тромбоза в межворсинчатом пространстве прямо зависит от аномального предлежания плаценты и повышенных значений кривых скоростей кровотока; неоднородность плацентарной ткани при ультразвуковом исследовании обусловлена отложениями фибриноида и кальцинатов в межворсинчатом пространстве.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем беременным с диагностированной гиперандрогенией ультразвуковое исследование следует проводить дважды: в сроке 10-12 и 20-22 нед с определением локализации и толщины плаценты, ее эхоструктуры, степени зрелости, наличия патологических изменений, а также высоты прикрепления хориона по отношению к внутреннему зеву и структуры шейки матки.

2. При выявлении в 10-12 и 20-22 нед гестации таких эхографических признаков, как предлежание плаценты (центральное, боковое, краевое),

расширение краевого синуса более 7 мм, неоднородность плацентарной ткани, преждевременное созревание плаценты, кальцинатов проводить доплерометрическое исследование с регистрацией кривых скоростей кровотока в маточных и спиральных артериях, артерии пуповины.

3. Разработанную программу «Способ прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных со смешанными формами гиперандрогении» необходимо применять при скрининговом ультразвуковом исследовании всех беременных с гиперандрогенией в сроке 10-12 нед гестации с целью ранней диагностики плацентарной недостаточности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лечение плацентарной недостаточности у беременных со стертыми формами гиперандрогении с применением препарата сулодексид / соавт. Л.А. Агаркова, Г.А. Михеенко, Н.А. Габитова, О.А. Федоренко, Н.Г. Белова, А.В. Холопов // Хирургия, морфология, лимфология (Бишкек). – 2007. – Т. 4, № 7. – С. 21-23.

2. Ультразвуковое исследование маточно-плацентарного комплекса в первом триместре беременности у женщин с гиперандрогенией / соавт. Н.А. Габитова, С.В. Логвинов, Л.Р. Мустафина // Материалы III регионального научного форума «Мать и дитя». – Саратов, 2009. – С. 278-279.

3. Профилактика гемореологических нарушений при плацентарной недостаточности, обусловленной гиперандрогенией / соавт. Л.А. Агаркова, Г.А. Михеенко, Н.А. Габитова, О.А. Федоренко, Н.Г. Белова, А.В. Холопов, Т.С. Холопова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24, № 4. – С. 69-74.

4. Некоторые эхографические и морфологические показатели формирующегося маточно-плацентарного комплекса у беременных со смешанными формами гиперандрогении / соавт. Л.Р. Мустафина, Л.А. Агаркова, Н.А. Габитова // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2009. – С. 217.

5. Ультразвуковая характеристика формирующегося маточно-плацентарного комплекса у беременных со смешанными формами гиперандрогении / соавт. Агаркова, Н.А. Габитова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – Вып. 77, № 5. – С. 99.

6. Психологическое состояние беременных женщин при ГА в первом триместре беременности / соавт. Н.А. Габитова, Л.А. Агаркова // Клинико-биологические проблемы охраны психического здоровья матери и ребенка: материалы II региональной научно-практической конференции. – Томск, 2009. – С. 99-102.

7. Эхо-морфологические характеристики формирования маточно-плацентарного комплекса у беременных со смешанными формами гиперандрогении / соавт. Л.Р. Мустафина // Врачебные ошибки: теория и практика: материалы региональной научно-практической конференции. – Северск, 2009. – С. 160-162.

8. Ультразвуковые и морфологические особенности формирования маточно-плацентарного комплекса в первом триместре беременности у женщин с гиперандрогенией / соавт. Л.А. Агаркова, С.В. Логвинов, Н.А. Габитова, Л.Р. Мустафина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т.10, № 3. – С. 3-8.

9. Эхоскопическое и морфологическое исследование плаценты во втором триместре беременности при гиперандрогении / соавт. Л.Р. Мустафина, Л.А. Агаркова, С.В. Логвинов // Материалы IV регионального научного форума «Мать и дитя». – Екатеринбург, 2010. – С. 290-291.

10. Ранняя диагностика плацентарной недостаточности во втором триместре беременности у женщин с гиперандрогенией / соавт. Л.А. Агаркова, С.В. Логвинов, Н.А. Габитова, Л.Р. Мустафина // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». – Москва, 2010. – С. 241-242.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГА – гиперандрогения;
- ПН – плацентарная недостаточность;
- МВ – мезенхимальные ворсины;
- БСВ – бессосудистые ворсины;
- НПрВ – незрелые промежуточные ворсины;
- ПрВ – зрелые промежуточные ворсины;
- СВ – стволые ворсины.